

**Über die Herstellung und Spaltung
aromatischer Trichlormethylcarbinole**

(Auszug)



Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
vorgelegt von

Hermann Wunderlich
aus Bayreuth

Als Dissertation genehmigt von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1959

Dekan:	Universitätsprofessor Dr. R. Fleischmann
Berichterstatter:	Universitätsprofessor Dr. G. Hesse
Berichterstatter:	Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Über die Herstellung und Spaltung aromatischer Trichlormethylcarbinole (TMC)

Durch Verseifen kernsubstituierter Trichlormethylcarbinole erhielten wir kernsubstituierte Phenylglyoxale. Diese Glyoxalsynthese setzt eine gute und rasche Darstellung der TMC voraus.

Trichlormethylcarbinole lassen sich nach 4 Methoden darstellen, wobei je nach Substituent die eine oder die andere vorzuziehen ist. Schon bei der Herstellung der TMC, ähnlich wie bei der später zu besprechenden Verseifung, tritt der Kernsubstituenten-Einfluß deutlich in Erscheinung. Am häufigsten erfolgt die Darstellung der TMC durch eine Aldolkondensation mit Säuren, Ansovosäuren oder Basen aus aromatischen Verbindungen und Chloral. Als Katalysatoren dieser Aldolkondensation eignen sich AlCl_3 , BF_3 , BF_3 -Ätherat, HCl , H_2SO_4 , K_2CO_3 , Na_3PO_4 und Phenol, nicht dagegen SO_2 . Die Reaktion wurde ausgeführt für Phenyltrichlormethylcarbinole mit $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ u.a.m. als Substituenten im Kern in 4 oder in 2 Stellung zum Trichloräthanolrest. Mit Ausnahme des Benzols und der 1,4-disubstituierten Benzolderivate entstehen mit AlCl_3 immer p- und o-Isomere nebeneinander (1). Mit BF_3 (2) erhielten wir das Anisyl-TMC in einer Ausbeute von 60 % d.Th. Mit BF_3 -Ätherat dagegen in 92%iger Ausbeute. Aus Phenetol bzw. Veratrol und Chloral wurde in 65 - 70%iger Ausbeute das entsprechende TMC erhalten. p-Kresol und Chloral geben mit HCl -Gas zu 80 - 90 % der Theorie das entsprechende TMC. Basische Katalysatoren wie K_2CO_3 , Na_3PO_4 wurden erfolgreich bei der Kondensation von Phenol und Guajacol mit Chloral zum entsprechenden TMC eingesetzt (3). Isomerenfrei entstehen die TMC, wenn man Grignardverbindungen mit Chloral in Äther umsetzt. Ausbeute an Phenyltrichlormethylcarbinol 65 %

(farbl. Kristalle Fp. 35°), an 4-Methyl- 62 % (farbl. Krist. Fp. $62 - 63^{\circ}$), an 4-Methoxy- 55 % (farbl. Krist. Fp. 57°), an 4-Chlor-Verbindung 50 % (farbl. Krist. Fp. 47°). Dagegen gab die 4-Nitroverbindung diese Reaktion nicht. Eine 3. Darstellungsmöglichkeit der TMC ergibt sich durch Kondensation von subst. Benzaldehyden mit Chloroform und gepulverter KOH (4). Der Reaktionsmechanismus dieser Reaktion ähnelt der Benzoinkondensation. Aus diesem Grunde lassen sich Benzaldehyde mit stark negativen und stark positiven Substituenten nicht zur Reaktion bringen. Ausbeuten an 2-Methoxyphenyltrichlormethylcarbinol 52 % (farbl. Krist. Fp. 55°), an 3-Methoxy- 40 %, an 4-Methoxy- 38 %, an 4-Chlorphenyltrichlormethylcarbinol 25 % d.Th. Eine weitere Methode zur Darstellung von TMCs ist die Reduktion von Trichloracetophenonen mit Aluminiumalkoholaten (5). Dieser Reduktionsmethode sind durch die schwierige Darstellung der phenolischen Trichloracetophenonverbindungen Grenzen gesetzt. Andererseits lassen sich die TMCs nach den erstgenannten Methoden rascher und einfacher darstellen. Die Isolierung und Reindarstellung der TMCs ist oft schwierig und mühsam. Die hydroxylgruppenfreien TMCs lassen sich durch Hochvakuumdestillation zwischen 100 und 160° rein und nach kurzer Zeit kristallin erhalten (umkristall. aus Petroläther). Bei der Destillation ist unbedingt auf Sauberkeit, Trockenheit der Substanz, gutes Vakuum und langsames Aufheizen zu achten, da sonst Zersetzung unter HCl-Abspaltung eintritt. Die nicht destillierbaren TMCs, die wir vor allem bei den Phenolen antreffen, sind nur in Ausnahmefällen leicht kristallin zu erhalten, so z.B. das p-Kresyl-TMC vom Fp. 148° , das Guajacyl-TMC vom Fp. 118° , während das 4-Hydroxyphenyltrichlormethylcarbinol (Fp. 88°) nur sehr schwierig kristallin erhalten werden kann. Neben den aromatischen TMCs sind noch die aliphatischen und heterocyclischen TMCs (6) zu erwähnen. Die Darstellung kann nach den gleichen Methoden wie oben ausgeführt erfolgen. Bei dieser Ver-

bindungsklasse finden wir teilweise ausgezeichnete Ausbeuten bei der Spaltung zu Aldehyden oder Säuren, die von unseren aromatischen Trichlormethylcarbinolen nicht erreicht werden.

Die Spaltung der TMCs liefert je nach pH-Wert der Reaktionslösung und Konstitution des TMCs drei verschiedene Verbindungsklassen. Aldehyde und α -Oxysäuren im Alkalischen und Glyoxale im Sauern. Kocht man hydroxylgruppenfreie TMCs in wässriger oder alkoholischer Lösung mit Alkalien, so übersteigen die Ausbeuten an Aldehyd selten 30 % d.Th. Dagegen liegen die Ausbeuten bei den hydroxylgruppenhaltigen TMCs zwischen 50 und 70 % d.Th. Kationen- und Anionenart sowie Lösungsmittel und Temperatur variieren die Ausbeute. Gleichzeitig lassen sich aus diesen alkalischen Verseifungsansätzen Mandelsäuren in wechselnden Ausbeuten (30 - 70 % d. Th.) je nach Substituent im Kern isolieren (1,7). Über den Mechanismus dieser beiden Reaktionen ist folgendes zu sagen: in dem Maße, in dem sich ein Hydroxylion dem TMC nähert, wird aus der $-CHOH-CCl_3$ -Gruppe ein CCl_3 -Anion abgedrängt, das sich unter Abfangen eines Protons zu Chloroform stabilisiert und ev. weiter zu Formiat verseift, während das entstandene Aldehydhydrat Wasser abspaltet und den freien Aldehyd liefert. Wird unter dem Einfluß von Alkalien nicht ein CCl_3 -Anion abgedrängt, sondern ein Mol HCl abgespalten, so entstehen über eine anschließende Keto/Enol-Umlagerung Dichloracetophenonderivate, die rasch weiter über Phenylglyoxale in Mandelsäuren übergehen (8). Die Umlagerung Phenylglyoxal/Mandelsäure entspricht einer inneren Cannizzaro-Disproportionierung.

Bei den 2-Hydroxyphenyltrichlormethylcarbinolen tritt im Alkalischen eine andere Reaktion in den Vordergrund, nämlich der Ringschluß zu Cumaranderivaten. 2-Hydroxy-5-methyltrichlormethylcarbinol liefert mit Lauge eine farblose Verbindung vom Fp. 184° die wahrscheinlich eine 1 : 1-Additionsverbindung aus 2,2-Dichlor-5-methyl-cumaranol-3 und 2-Chlor-5-methyl-3-oxy-cumaron ist. Bei

ler Einwirkung von Wasser, verdünnten Säuren oder Silbersalzlösungen auf bestimmte TMCs gelingt es, Phenylglyoxale zu erhalten. Bei den 2-Hydroxyphenylglyoxalen, die überraschenderweise wasserfrei kristallisieren und keine Bisulfitverbindung geben, machten wir über IR-spektroskopische Untersuchungen das Vorliegen dieser Verbindungsklasse in der cyclischen Halbacetalform wahrscheinlich. Im Gegensatz zu einer Reihe vergleichbarer 2-Hydroxyacetophenonderivaten, die keine freie OH-Bande zeigen, besitzt das 2-Hydroxyphenylglyoxal eine charakteristische OH-Bande. Wir finden beim "2-Hydroxy-5-methyl-phenylglyoxal" im festen Zustand bei 3670 cm^{-1} eine schwache Bande (freies OH), die in eine intensive Bande bei $3600 - 3100\text{ cm}^{-1}$, Maximum bei 3375 cm^{-1} übergeht (assoziiertes OH), ferner eine starke Bande bei 1109 cm^{-1} , eine schwächere bei 1152 cm^{-1} , die beide der C-O-Halbacetalbindung zukommen und den 2-Hydroxy-acetophenonverbindungen fehlen (9). Molekulargewichtsbestimmung in Benzol lieferte Werte zwischen 175 und 230 (monomer 164). Molekulargewichtsbestimmung, assoziierte OH-Bande und die gelbe Farbe, die der farblose Stoff in Benzollösung annimmt, machen eine Dimerisierung des 2-Hydroxy-cumaranon-3 in festem Zustand wahrscheinlich.

Die Einwirkung von Wasser auf phenolische TMCs führt in ausgezeichneten Ausbeuten zu phenolischen Phenylglyoxalen, die als Kaliumbisulfitverbindung (10), als Chinoxaline oder 2,4-DNPs isoliert werden können. Wir untersuchten die große Gruppe der TMCs in Bezug auf die Chloridabspaltung und Glyoxalbildung, um zu einer neuen allgemein anwendbaren Darstellungsmethode für Phenylglyoxale zu gelangen und um einen Einblick in den Reaktionsverlauf zu erhalten. Bei unseren Untersuchungen über die Chloridabspaltung und Glyoxalbildung stellten wir einen beherrschenden Einfluß des Substituenten im Kern fest. Die Chloridabspaltung nimmt in der Reihenfolge der Substituenten im Kern: Cl , H , NO_2 , CH_3 $\angle$ OC_2H_5 , OCH_3 , $\angle$ OH , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ - jeweils in 4 oder in 2 Stellung - zu. Die Glyoxalbildung beginnt jedoch erst beim 4-Äthoxy-

phenyltrichlormethylcarbinol. Eine wesentliche Verkürzung der Reaktionszeiten erreicht man durch Silberionenzusatz. In der folgenden Tabelle und im anschließenden Diagramm bringen wir eine Übersicht über die Spaltung von 12 TMCs unter Silberionen-Einfluß in Richtung Glyoxalbildung.

Glyoxal - Ausbeute aus TMCs

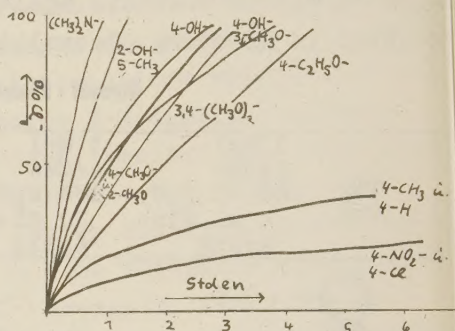
TMC von	3 Mol AgOAc 98 ml H ₂ O; 2 ml Eis- essig	3 Mol AgOAc 980 H ₂ O; 20 Eis- essig	2 Mol AgOAc 98 H ₂ O; 2 Eis- essig	1 Mol AgOAc 98 H ₂ O; 2 Eis- essig	2 g NaOAc 98 H ₂ O; 2 Eis- essig	2 ml Eis- essig 98 ml H ₂ O
	0 %			0 % +)		0 % +)
O ₂ N- 	0 %	0 % +)	0 % +)	0 % +)		0 % +)
Cl- 	0 %	12 % +)		5 % +)		0 % +)
CH ₃ - 	0 %	0 % +)	0 % +)		0 % +)	0 % +)
CH ₃ -O- 	60 % u. 57 %	80 % y)	57 %	58 %	70 %	60 %
 -OCH ₃	40 %	56 %	40 %	55 %		31 %
CH ₃ O- 	63 %	80 %		64 %	68 %	76 %
CH ₃ O- 						
C ₂ H ₅ O- 	63 %	86 %		70 %	84 %	74 %
HO- 	92,5%	95,5%		97,5%		100 %
HO- 						
CH ₃ O- 	50 %	76 %		68 %		89 %
CH ₃ - 						
 -OH	38 %	57 %	48,5%	20 %		20 %
CH ₃ CH ₃ >N- 	88 %	100 %	85 %	68 %		68 %

Wir kochten immer 5 mmol TMC in 100 ml Lösung mit wechselnden Mengen Silberacetat unter Rückfluß. Nach Abfiltrieren der Silber-salzfällung wurden die Glyoxale mit o-Phenylendiamin als Chinoxa-

line ausgefällt.

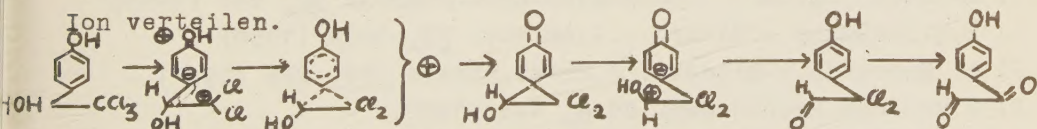
Erläuterung zur Tabelle: +) trotz 50-150stündigem Kochen blieb die Chloridabspaltung unvollständig. y) nur ein Mol Silberacetat wurde verwendet.

5 von den insgesamt 9 Phenylglyoxalen, die wir als Chinoxaline isoliert hatten, stellten wir präparativ dar. Das 4-Dimethylaminophenylglyoxalhydrat bildet schwach bläuliche Kristalle vom Fp. 113 - 114° aus Wasser oder Methanol (Chinoxalinderivat aus Methanol goldgelbe Nadeln Fp. 145 - 146°) in 93 % Ausbeute. Das 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglyoxalhydrat (farblose Kristalle Fp. 107° aus sehr wenig Wasser, Chinoxalinderivat gelblich grüne seidige Nadeln vom Fp. 174°) in 60 bis 70 % d.Th., das 4-Hydroxyphenylglyoxalhydrat (farblose Kristalle Fp. 109° aus wenig Wasser, Chinoxalinderivat farblose Kristalle Fp. 207°) zu 90 % und zu 80 % als Kaliumbisulfitverbindung, das 4-Methoxyphenylglyoxalhalbhydrat (farblose Kristalle Fp. 102° aus wenig Wasser oder Äther, Chinoxalinderivat farblose verfilzte Nadeln Fp. 102°), das 2-Hydroxy-5-methyl-phenylglyoxal, das man nach früheren Ausführungen besser als 2-Hydroxy-5-methyl-cumaranon-3 bezeichnet und schon von (1) dargestellt wurde. Die Darstellung erfolgte durch Erhitzen des entsprechenden TMCs mit Wasser oder wässriger Silberacetatlösung unter Rückfluß (1 oder 3 Mol Silberacetat auf 1 Mol TMC), Abfiltrieren des Silbersalzniederschlags nach beendeter Reaktion und Eindampfen des Filtrats im Vakuumumlaufverdampfer. Meistens kristallisierte das Glyoxal als Hydrat sofort aus. Unter anderem identifizierten wir die Glyoxale auch durch Papierchromatographie. Wir verwendeten Schleicher und Schüll Papier 2043 b, Oktanol als stationäre Phase und Propionsäure-Wasser-Butanol-(5/7/10)-Gemische als Fließmittel. Die Laufstrek-



ken variieren, da sie sehr stark von der Imprägnierung mit Oktanol abhängig sind. Als Bezugsubstanz wählten wir α -Ketoglutar-säure. Nach Besprühen mit einer trichloressigsäuren o-Phenylen-diaminlösung und kurzem Trocknen bei 100° erhält man im UV-Licht verschieden farbige intensive Flecke. Als Vergleichssubstanzen ließen wir anders dargestellte (z.B. nach einer Selendioxydoxyda-tion aus Acetophenonverbindungen) Phenylglyoxale mitlaufen und stellten die Gleichheit über Laufstrecken und Farbtönung sicher. Auch unsere 9 Chinoxaline untersuchten wir papierchromatographisch. Gewöhnliches SS 2043 b-Papier und Methanol als Fließmittel ist hierzu geeignet. Nach dem Besprühen mit wässriger Trichloressig-säurelösung wurden die gleichen Farbtöne wie nach dem Entwickeln der Glyoxale erhalten.

Die Theorie der Glyoxalbildung aus TMC geht vom beherrschenden Einfluß des Kernsubstituenten aus und wird unter Zuhilfenahme der von S. Winstein (11) geprägten Vorstellungen gebildet. Der Primärschritt der Reaktion, der durch Silberionen begünstigt wird, dürfte das Abdrängen eines Chloridions aus der CCl_3 -Gruppe sein. In dem Maße, in dem es abgedrängt wird, schiebt sich der aromatische Kern mit seinem relativ negativen C-1-Atom an die eben freigewordene Stelle in der CCl_3 -Gruppe. Wir nehmen also an, daß kein freies Carbeniumion auftritt. Es bildet sich ein verbrücktes positiv geladenes Ion, die positive Ladung kann sich ent-sprechend den Mesomeriemöglichkeiten über das gesamte verbrückte



Beim 4-Hydroxyphenyltrichlormethylcarbinol kann Stabilisierung zu einem Spiro-(2,5)-octa-1'1'-dichlor-2'-hydroxy-1,4-dien-3-on eintreten. Den Grundkörper dieser Reihe, das Spiro-(2,5)-octa-1,4-dien-3-on stellte S. Winstein kurzzeitig dar (12). Mit einer anschließenden Aromatisierungsreaktion gelangt man in die Reihe

der α, α -Dichlorphenylacetaldehyde, die - vergleichbar mit den Benzalchloriden - zu kernsubstituierten Phenylglyoxalen verseifen. Fehlt die Aktivierung durch den positiven M-Effekt des Substituenten in 4- oder in 2-Stellung, so entstehen keine Glyoxale ($-\text{NO}_2$, $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$). Entscheidend zur Bildung des verbrückten Ions ist eine durch Mesomerie bedingte relativ hohe Elektronendichte am C-1-Atom des Kernes, das mit dem β -Carbeniumion die Verbrückung als Voraussetzung zur Glyoxalbildung eingeht. Beim Phenyltrichlormethylcarbinol wurde in rd. 50 % Ausbeute Mandelsäure erhalten. Es erfolgte eine einfache Substitution der drei Chloratome durch Hydroxylgruppen ohne Umbau des Kohlenstoffgerüsts, da die Voraussetzung zur Verbrückung fehlt. Die Bildung des verbrückten Ions kann man als einen Ar_1 -3-Ringschluß bezeichnen. Als Nebenprodukte dieser TMC-Verseifung entstehen über einen $\text{H-C}\alpha$ -3-Ringschluß Hydroxy- w,w -dichloracetophenone. Diese Hydroxy- w,w -dichloracetophenone sind keine Zwischenprodukte beim Übergang Trichlormethylcarbinol/Phenylglyoxal, da sie unter den zur Glyoxalbildung führenden Reaktionsbedingungen stabil sind. Wir stellten das 2-Hydroxy-5-methyl- w,w -dichloracetophenon (gelbgrüne Krist. Fp. $52,5^\circ$) und das 2-Methyl-3-hydroxy- w,w -dichloracetophenon (farbl. Krist. Fp. 101°) dar. Das 4-Hydroxy- w,w -dichloracetophenon erhielten wir nach Art einer Houben-Hoesch-Synthese in farbl. Krist. Fp. 101° in Ausbeuten von 10 - 20% d.Th. Literaturangaben:

- 1) K.H. Tänzer, Diss. Freiburg 1952
- 2) R. Riemschneider, Mh. 84, 1228 (1953)
- 3) D.Becke u.Mitarb. Pharmazeut.Zentralhalle 92, 237 (1953)
- 4) E.D.Bergmann u.Mitarb., J.Am.Soc. 72, 5012 (1950)
- 5) H. Meerwein u.Mitarb., J.Prakt.Chemie 147, 226 (1937)
- 6) H.Henecke Houben-Weyl Bd.8, 426 (1952)
- 7) P.Hébertt, Bl.(4) 27, 45(1920), O.Bayer, Houb.-Weyl 7/1 329(1954)
- 8) E.B.Ayres u.C.R.Hauser, J.Am.Soc. 65, 1095 (1943)
- 9) W.Brügel u.R.Oster, Angew. 68, 441 (1954), Mh. 83, 1502(1952)
- 10) Gy.Gal u.Mitarb. Magyar Kemiai Folyoir. 60, 278 (1954)
- 11) W.Lwozowski, Angw. 70, 483 (1958). 12) S.Winstein, Am.Soc. 79, 4238

Lebenslauf

Am 29. April 1932 wurde ich, Hermann Wunderlich, als Sohn des damaligen städtischen Angestellten Adam Wunderlich und seiner Ehefrau Luise, geb. Jungweber, zu Bayreuth geboren.

Von 1938-1942 besuchte ich die Volksschule, zuerst in München, später in Nürnberg. Anschließend trat ich in die Oberrealschule für Jungen an der Wölkernstraße ein, die ich 1951 mit dem Abitur verließ. Von Oktober 1951 bis Oktober 1952 praktizierte ich im physikalisch-chemischen Laboratorium der Siemens-Schuckert-Werke Nürnberg. Im Wintersemester 1952 begann ich das Chemiestudium an der Universität Erlangen. Die Diplomchemiker-Vorprüfung legte ich im Mai 1955, den mündlichen Teil der Diplomchemiker-Hauptprüfung im November 1956 ab. Seit 1. Januar 1959 bin ich als Praktikumsassistent am Institut für Organische Chemie tätig. In diesem Institut entstand ab November 1956 die vorliegende Arbeit.

